



## Artículo de Opinión

## Enfermedad aterosclerótica Subclínica

## Subclinical atherosclerosis disease

Alexander Valdés Martín <sup>1</sup>, Adrian Naranjo Dominguez <sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Cuba.*



**Correspondencia:** Dr. Alexander Valdés Martin Email: [avaldes@infomed.sld.cu](mailto:avaldes@infomed.sld.cu)

### RESUMEN

La historia natural de la enfermedad aterosclerótica comprende un largo período silente o asintomático. Esa condición, llamada enfermedad aterosclerosis subclínica (EAS), es altamente prevalente en la población adulta en general y se ha asociado a la morbilidad cardiovascular. Los marcadores de EAS son un conjunto de hallazgos anatómicos, funcionales o serológicos que permiten diagnosticar la existencia de la enfermedad aterosclerótica en la etapa preclínica.

**Palabras clave:** aterosclerosis subclínica; grosor intima-media, score de calcio, resonancia magnética nuclear, rigidez arterial.

### SUMMARY

The natural history of atherosclerotic disease includes a long silent or asymptomatic period. This condition, called subclinical atherosclerosis disease (SAD) is highly prevalent in the general adult population and it also has been associated with cardiovascular morbidity and mortality. The SAD markers are a set of anatomical, functional or serological findings that allow to diagnose the existence of atherosclerotic disease in the preclinical stage.

**Keywords:** subclinical atherosclerosis; intima-media thickness, calcium score, nuclear magnetic resonance, arterial stiffness.

**Enfermedad aterosclerótica subclínica**

La aterosclerosis humana es una enfermedad compleja cuya patogenia exacta no es bien conocida. Se comporta como un fenómeno inflamatorio crónico y generalizado, que involucra al sistema vascular, inmunológico, endocrino-metabólico, y conlleva a una gran variedad de manifestaciones locales y sistémicas<sup>1</sup>.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha reconocido que la aterosclerosis constituye la epidemia más preocupante en el mundo, debido a que sus consecuencias orgánicas (la cardiopatía isquémica, las enfermedades cerebrovasculares, la enfermedad arterial periférica, las renales crónicas y los aneurismas ateroscleróticos), son las principales causas de mortalidad, ingresos hospitalarios, invalidez e incapacidad en los países desarrollados y en vías de desarrollo, con elevados costos para los sistemas de salud, la sociedad, la familia y el individuo<sup>2</sup>.

Cada año mueren en el mundo 17 millones de personas por enfermedades cardiovasculares, cifra que representa el 30 % del total de muertes. Este fenómeno seguirá en ascenso en los próximos años, de manera que para el 2020 se pronostican aproximadamente 20,5 millones de muertes anuales y 24,2 millones para el 2030<sup>2</sup>. Aunque las modernas terapéuticas surgidas en las dos últimas décadas han conseguido

reducir el número de muertes por dichas enfermedades, estas siguen ocupando el liderazgo de mortalidad en la mayoría de los países del mundo. Por ello, la prevención de estas enfermedades debe ser uno de los mayores retos que deben enfrentar las autoridades sanitarias de todo el mundo<sup>3</sup>.

En 1833, el médico francés, Lobstein fue el primero en definir la aterosclerosis como el endurecimiento y la pérdida de elasticidad de las arterias<sup>4</sup>. En 1856, el sabio alemán Rudolf Virchow definió la arteriosclerosis, como resultante de la interacción entre los fenómenos hemodinámicos, la sangre y la pared arterial<sup>5</sup>.

Hasta hace pocas décadas, el enfoque de la enfermedad aterosclerótica estaba centrado en el diagnóstico tardío de una enfermedad ya avanzada, investigando el grado de significación obstructiva de las lesiones arteriales a través de los hallazgos obtenidos en la historia clínica (sintomática) y los resultados de la aplicación de pruebas funcionales (ergometría, perfusión miocárdica y ecoestrés) y anatómicas (angiografía, tomografía). Sin embargo, la historia natural de la enfermedad aterosclerótica comprende un largo período silente, asintomático o preclínico. Esa condición, llamada enfermedad aterosclerosis subclínica (EAS), es altamente prevalente en la población adulta

en general, puede permanecer clínicamente indetectable a lo largo de la vida y se ha asociado a la morbimortalidad cardiovascular<sup>6</sup>.

Intervenir en la fase preclínica es crucial para prevenir eventos cardiovasculares, de aquí la importancia de contar con métodos diagnósticos que permitan evaluar la enfermedad en estadios tempranos a partir de la identificación de una serie de hallazgos anatómicos, funcionales o serológicos conocidos con el nombre de marcadores de EAS y de esta forma clasificar a los pacientes en la categoría de riesgo apropiada<sup>7-10</sup>. De acuerdo con los hallazgos encontrados se toman las decisiones específicas apuntando a solucionar la complicación de la enfermedad. Por otra parte los scores de estratificación de riesgo usados actualmente presentan limitaciones, especialmente en grupos de bajo riesgo, como las mujeres o los pacientes jóvenes.

Uno de los medios diagnósticos utilizados para el estudio de la EAS es la medición del Índice tobillo brazo (ITB). Este constituye un método incruento, confiable y económico, descrito inicialmente para la detección de enfermedad arterial periférica (EAP) de los miembros inferiores y que rápidamente pasó a ser utilizado como indicador de aterosclerosis subclínica. Su determinación es muy sencilla y de fácil práctica a la cabecera del paciente. Se obtiene dividiendo la presión arterial sistólica (PAS) obtenida

mediante ultrasonido Doppler a nivel del tobillo (se escogerá el valor más alto de la arteria pedia o la tibial posterior) entre el valor de la PAS más alto del brazo (arteria braquial izquierda o derecha).

Se debe tomar como punto de corte un valor igual o menor a 0,9, para confirmar el diagnóstico de EAP. Cuando el valor es mayor de 0,9 pero hay sospecha clínica de EAP debe realizarse otra prueba diagnóstica (Recomendación clase 1, nivel de evidencia A)<sup>11</sup>. Si se obtiene un valor menor o igual a 0,9 sugiere obstrucción mayor del 50 % en el territorio vascular de los miembros inferiores con una sensibilidad de 95 % y especificidad de 99%, en relación con la arteriografía<sup>12</sup>. Un valor mayor de 1,3 puede verse en pacientes diabéticos, por vasos calcificados e incompresibles y sugiere que deben realizarse estudios adicionales.

La presencia de EAP es un indicador fiel de aterosclerosis subclínica difusa en otros territorios vasculares como arterias coronarias, carótidas y cerebrales, y ubica al paciente en categoría de alto riesgo para la enfermedad arterial coronaria<sup>13-17</sup>. Fowkes y colaboradores<sup>18</sup> realizaron un metanálisis de revisión de la literatura relacionando el ITB con la determinación de riesgo por score de Framingham con el objetivo de predecir eventos y mortalidad cardiovascular, concluyendo que un ITB bajo ( $\leq 0,9$ ), se asocia aproximadamente, al doble de la mortalidad total a 10 años, mortalidad

cardiovascular y tasa de eventos cardiovasculares comparada con la tasa general en cada categoría del score de Framingham. Los individuos con ITB menor o igual a 0,9 o mayor o igual de 1,4 deberían ser considerados con riesgo aumentado de eventos y mortalidad cardiovascular independientemente de la presencia o no de síntomas de EAP o la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular<sup>11,19</sup>.

### **Vasodilatación mediada por flujo (VMF)**

La disfunción endotelial es una alteración precoz en la aparición de la enfermedad aterosclerótica, que va a depender de la biodisponibilidad de óxido nítrico (ON), molécula clave en la regulación del tono vascular<sup>20</sup>. Una manifestación precoz de disfunción endotelial es la falta o disminución de vasodilatación mediada por flujo(Figura1); este fenómeno se observa precozmente en los pacientes con aterosclerosis.



**Figura 1.** Disposición para determinar la vasodilatación mediada por flujo<sup>20</sup>.

La función endotelial puede medirse determinando el porcentaje de la respuesta vasodilatadora, en la arteria humeral mediante ecografía bidimensional posterior a la isquemia (hiperemia reactiva). A la arteria humeral se le debe medir el diámetro del vaso en el plano transversal y longitudinal, posteriormente se infla el manguito a 20 mmHg por encima de la presión arterial sistólica en reposo durante 5 min. Al desinflar el manguito el chorro de sangre, produce en la arteria una fuerza tangencial (shear stress) que activa a la enzima que sintetiza ON utilizando al aminoácido L-Arginina como sustrato, la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS). EL ON producido localmente difunde a las células del musculo liso y causa su relajación, lo que produce vasodilatación. Luego de liberado el manguito se mide el diámetro de la arteria humeral en eje corto, y se hace una relación porcentual con la medición hecha antes de iniciar la prueba<sup>20</sup>.

Los valores bajos de vasodilatación mediada por flujo son una variable de predicción independiente de eventos a largo plazo en sujetos con aterosclerosis establecida. Fowkes, Murray et al<sup>18</sup> encontraron que las tasas de supervivencia libre de eventos cardiovasculares fueron significativamente mayores en los sujetos con cifras más altas de vasodilatación en comparación con los sujetos con valores

menores o iguales a la mediana de cada sexo (78,3 % versus 73,6 %,  $P$  0,01). En términos generales se considera el 10 % como el valor límite inferior de vasodilatación, es decir toda aquella persona que tenga valores por debajo de esta cifra se consideran anormales. Esta prueba ha venido creciendo como método de estudio en los ensayos clínicos debido a su naturaleza no invasiva y aparente fácil realización, sin embargo no ha sido posible estandarizar ni la técnica, ni los resultados<sup>21</sup>, lo que hace que la prueba tenga serios problemas de interpretación y reproducibilidad, sobre todo a la hora de comparar grupos sanos vs patológicos. Por lo cual no se recomienda rutinariamente como prueba diagnóstica de EAS.

A diferencia de las escalas tradicionales, basadas en cálculos probabilísticos derivados de estudios poblacionales, las técnicas de imagen no invasivas, como la ecografía carotídea y la puntuación de calcio de arterias coronarias, permiten la visualización y la cuantificación de la carga aterosclerótica. En otras palabras, permite medir el efecto acumulativo de todos los determinantes de riesgo de un individuo durante su vida en el territorio arterial de interés, con lo que se integra la exposición a factores de riesgo conocidos y desconocidos<sup>22</sup>.

Para medir el grosor de la íntima media de la carótida, el haz ultrasónico se dirige en

un eje perpendicular a la arteria carótida y se amplía para discriminar claramente dos líneas, una correspondiente a la interfaz íntima-sangre y la otra a la interfaz media-adventicia. El GIM se mide como la distancia máxima entre esas dos líneas, que se determinan a nivel de la carótida común a 1 cm del bulbo. La evaluación del GIM (Figura 2) ha demostrado su relación con la detección temprana de la enfermedad neuro y cardiovascular; además una vez establecida la presencia de aterosclerosis, también se ha utilizado como marcador de progresión o regresión de enfermedad, bien sea en la hipertensión arterial o en la aterosclerosis, usando drogas hipotensoras, hipoglucemiantes o hipolipemiantes<sup>22</sup>.



**Figura 2.** Determinación ecográfica del grosor íntima media carotídeo<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Espinoza G. A, Bages M, Le Roy C, Castillo C. Grosor de Íntima-Media Carotídea en Niños Sanos por Técnica Ecográfica Computarizada. Rev. chil. pediatr. [online]. 2011, vol.82, n.1 [citado 2019-09-03], pp.29-34. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0370-41062011000100004&lng=es&nrm=iso](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062011000100004&lng=es&nrm=iso). ISSN 0370-4106

El fundamento de esta prueba se basa en el hecho de que la íntima constituida por una fina capa de células endoteliales que está en relación directa con el flujo sanguíneo y sufre el impacto directo de la fuerza de roce (shear stress). Es la capa responsable de la magnitud del GIM cuando la etiología es hipertensiva. La capa inmediatamente debajo de la íntima es la media, constituida por fibras musculares lisas, su mayor grosor está en relación con el proceso aterosclerótico. La desventaja de la medición del GIM es que no permite diferenciar el proceso fisiopatológico que genera su hipertrofia además ambas capas son difíciles de evaluar por separado ya que la resolución máxima del ultrasonido, es decir la capacidad para definir dos estructuras cercanas, es de 1 mm, de aquí que en la práctica diaria se midan juntas para poder aumentar la factibilidad del método<sup>23</sup>.

La placa aterosclerótica es definida como una estructura focal que invade el lumen arterial al menos 0,5 mm o un valor de al menos el 50 % de la medición del GIM circundante o un engrosamiento >1,5 mm medido desde la interface media-adventicia a la interface íntima-lumen<sup>18</sup>. Siendo la aterosclerosis una enfermedad sistémica que puede afectar prácticamente a cualquier sector del endotelio arterial no es de extrañar que la presencia de placas ateroscleróticas

en el territorio carotídeo sirva de testigo para sospechar la enfermedad en otros lechos arteriales<sup>23</sup>.

La relación entre GIM y enfermedad cardiovascular no es lineal, parece que tiene más capacidad predictiva en mujeres que en varones, carece de estándar de medición y definición y presenta alta variabilidad y baja reproducibilidad intraindividual<sup>24</sup>. El GIM ha demostrado ser mejor pronosticador de eventos vasculocerebrales que de enfermedad arterial coronaria, aunque su presencia definitivamente es un marcador de aterosclerosis<sup>25-27</sup>. Por lo tanto, no es de sorprender que tanto la guía estadounidense de 2013<sup>28</sup> como la reciente guía europea de 2016<sup>29</sup> hayan dejado de recomendar su uso sistemático en la valoración del riesgo cardiovascular.

La cuantificación del área de placa carotídea mediante ecografía bidimensional se ha demostrado más precisa que el GIM y se asocia a la presencia de eventos coronarios y cerebrovasculares<sup>30</sup>. Inaba Y et al<sup>31</sup> realizaron un metaanálisis de 11 estudios poblacionales (54.336 pacientes) mostrando que la evaluación por ultrasonido de la placa carotídea, comparada con el estudio del GIM, tenía una precisión diagnóstica mayor para la predicción de eventos cardiovasculares futuros. Las tasas de acontecimientos de Infarto miocárdico a los 10 años después de obtener resultados





negativos fueron menores cuando el estudio utilizó la cuantificación de placa carotídea (4,0%; IC del 95%: 3,6-4,7%) que con el GIM (4,7%; IC del 95%: 4,2-5,5%).

La tomografía axial coronaria multicorte (TCM) proporciona una estimación directa de calcio coronario, considerado como un marcador de aterosclerosis coronaria. La identificación de calcio coronario es un indicador de cambios crónicos ateroscleróticos en la pared arterial<sup>32</sup>. La presencia de calcio coronario no necesariamente significa enfermedad coronaria obstructiva, es simplemente un indicador de la presencia de enfermedad ateromatosa y se determina a través del score cálcico coronario (SCC) de Agatston, el cual ha sido validado en distintas poblaciones y tiene una adecuada correlación lineal con riesgo de futuros eventos coronarios; de esta manera los pacientes sin calcio coronario o con SC bajo tienen menor probabilidad de presentar eventos clínicos que aquellos con SC altos (capacidad predictiva de la enfermedad aterosclerótica cardiovascular)<sup>33</sup>.

Los valores establecidos son: carga aterosclerótica coronaria mínima (SCC 0-10), leve (SCC 11-100), moderada (SCC 101-400), o severa (mayor de 400). El punto de corte para definir riesgo elevado es 400. Un SCC mayor de 1000 se ha asociado con 25 % de riesgo anual de padecer un evento cardiovascular. El principal factor que

determina la prevalencia y extensión de la calcificación coronaria es la edad. Otro factor esencial es el sexo; para la misma edad el SCC es mayor en varones que en mujeres, en las que parece haber un retraso medio de 10 años en el proceso de calcificación<sup>34</sup>.

La presencia y extensión del calcio coronario se asocian con la carga total de placa y por lo tanto, se relacionan con la probabilidad de que existan lesiones vulnerables en el árbol coronario, de allí la necesidad de una prueba de inducción de isquemia antes de indicar la eventual realización de una angiografía. El SCC tiene la capacidad de identificar a los individuos que se benefician del uso de terapias farmacológicas intensas, tales como ácido acetilsalicílico y estatinas, por encima de los factores de riesgo tradicionales.

El valor potencial de estudiar la presencia de placas ateroscleróticas en otros territorios vasculares, como las arterias femorales, para mejorar aún más la capacidad predictiva de los factores de riesgo tradicionales es un área poco estudiada. En un estudio post mortem en los Países Bajos, la arteria femoral fue la arteria más frecuentemente afectada por aterosclerosis entre 5 sitios vasculares periféricos, incluyendo la arteria carótida común<sup>35</sup>.

El reciente estudio PESA<sup>36</sup> (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) incluyó prospectivamente 4184 participantes

asintomáticos de 40 a 54 años de edad (edad media, 45,8 años; 63% hombres) para evaluar la extensión sistémica de la aterosclerosis en la carótida, aorta abdominal y territorios iliofemorales por ultrasonido 2/3-dimensional y calcificación de la arteria coronaria por TCM. En el momento de la publicación, 34 personas (0,8%) habían interrumpido el estudio y 84 (2%) habían sido excluidas por falta de datos o estaban pendientes de evaluación, lo que dio lugar a que 4066 participantes estuvieran disponibles para su análisis. La AS estuvo presente en 63% de los participantes (71% de los hombres, 48% de las mujeres). Se identificó aterosclerosis intermedia y generalizada en 41%. Las placas fueron más frecuentes en los iliofemorales (44%), seguidas de las carótidas (31%) y la aorta (25%), mientras que la calcificación de la arteria coronaria se presentó en 18% (SCC: 1–99 en 14%, 100–399 en 3% y  $\geq 400$  en 0.7%). Entre los participantes con riesgo bajo a los 10 años por el Framingham Heart Study (FHS), se detectó enfermedad subclínica en 58%. Con este trasfondo, se plantea la hipótesis de que las placas femorales tempranas estarían más estrechamente asociadas a los factores de riesgo tradicionales que las placas carótideas y, además, que la calcificación de las arterias coronarias evaluadas por TCM

estaría más asociado con la presencia de placas femorales que con las carótideas<sup>37</sup>.

Existen otras técnicas de imagen útiles en el estudio de la AS. Estudios previos que combinan tomografía de emisión de positrones (PET) y TCM han demostrado que la absorción arterial de 18 fluorodesoxiglucosa (18F-FDG) predice el riesgo cardiovascular, aunque estos estudios se limitaron en gran medida a un solo territorio vascular y/o incluyeron individuos sometidos a exámenes retrospectivos para detectar cáncer<sup>38-41</sup>. La RM de alta resolución<sup>42</sup> se ha propuesto como técnica capaz de visualizar la composición de la placa, basándose en propiedades biofísicas y bioquímicas distintas de los diferentes componentes de la placa<sup>43</sup>. Es posible determinar la anatomía de la placa y su composición e integridad de la cápsula fibrosa<sup>44</sup> al evaluar por ejemplo la carga de los macrófagos en ateromas, proporcionando una herramienta clínicamente traducible para identificar placas inflamadas y vigilar los cambios en la terapia mediada por inflamación de la placa<sup>45</sup>. La tecnología híbrida PET-RM de 18F-FDG tiene el potencial de proporcionar simultáneamente información anatómica y funcional<sup>46</sup>. Sin embargo, los datos sobre PET/RM vascular son escasos, con series pequeñas limitadas a la aterosclerosis



carótida<sup>47-49</sup>. Hasta la fecha estas no tienen indicación clínica de rutina para la detección de aterosclerosis subclínica.

### ***Rigidez arterial***

Es otro marcador útil para el diagnóstico de AS. Las alteraciones de la pared arterial se pueden observar en las primeras etapas de la enfermedad aterosclerótica, tanto en las pequeñas como en las grandes en arterias. Los cambios hemodinámicos inducen disfunción endotelial y cambios estructurales en el tejido arterial, dando por resultado lesiones arterioscleróticas<sup>50</sup>. La medición de la velocidad de la onda del pulso carotídeo-femoral (PWV por pulse wave velocity) es el patrón de oro para evaluar la rigidez arterial. Los estudios epidemiológicos rigurosos han demostrado su valor predictivo para futuros eventos cardiovasculares<sup>51</sup>. El efecto de múltiples factores de riesgo CV en la distensibilidad de la arteria braquial, medida por análisis de la forma de onda del pulso, fue estudiado en 803 adultos jóvenes de 19 a 37 años. Los resultados demostraron que a mayor número de factores de riesgo CV menor distensibilidad de la arteria braquial<sup>52</sup>.

Los datos del estudio de Rotterdam han demostrado que la rigidez aórtica y de la arteria carótida común, medida a través de PWV, está asociada en forma independiente con el grosor íntima media carotídea, a la

severidad de las placas de la arteria carótida y a la severidad de las placas aórticas (P para la tendencia <0,01 para todas las asociaciones)<sup>53</sup>. Guerin y colaboradores<sup>54</sup> ha demostrado que la reducción de la rigidez arterial está asociada independientemente con la disminución del riesgo CV. Para poder concluir el rol exacto de la medición de la rigidez arterial como marcador pronóstico de AS hace falta un mayor número de estudios prospectivos aleatorios, en los cuales se analice no solo el valor pronóstico de las alteraciones en la distensibilidad arterial sino el papel del control de los factores de riesgo en su reversión y la eventual consecuente disminución de eventos cardiovasculares.

### **Retos en la implementación de la imagen no invasiva en la predicción del riesgo cardiovascular**

El futuro de la predicción cardiovascular sin duda incluirá la ecografía 3D. Se esperan mejoras en esta técnica que estarán disponibles a corto plazo, tanto en su capacidad de medición como en la disponibilidad de procesamiento de datos online, lo que supondrá mayor capacidad de detección de aterosclerosis en estadios tempranos, mediciones más precisas, y la capacidad de repetición de estudios para evaluar la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Además de disponer de una técnica sin ningún riesgo para la salud del paciente, que no expone a

radiación, se puede repetir, es portátil, escalable y más barata que el SCC<sup>22</sup>.

En los últimos años, varios estudios liderados por Valentín Fuster han explorado el valor predictivo de una técnica novedosa, basada en la cuantificación del volumen tridimensional (3D) (y no el área usando ecografía bidimensional [2D]) de la carga de placa carotídea para la predicción de eventos cardiovasculares<sup>55</sup>.

Estudios como BioImage que incluyó 5.808 adultos asintomáticos de EE.UU, sin duda serán pioneros en la aplicación de las técnicas de imagen no invasivas para la cuantificación y la evaluación de la carga aterosclerótica en estudios poblacionales. Baber et al <sup>56</sup> demostró que la carga de placa carotídea mediante ecografía 3D era comparable al SCC en la predicción de mortalidad e infarto de miocardio, así como angina y revascularización coronaria, en una media de seguimiento de 2,7 años.

Tanto el SCC como la ecografía 3D carotídea reclasificaron a los pacientes de manera más precisa que el FRS, con un índice de reclasificación neto parecido. Más del 40% de los pacientes en riesgo intermedio según el FRS y el 12% del total fueron reclasificados apropiadamente mediante las técnicas de imagen. Además, ambas técnicas de imagen reclasificaron a bajo riesgo a más de la mitad de la población que no sufrió eventos en todas las

categorías del FRS (3.152 por SCC y 2.792 por ecografía 3D, de 5.726 individuos). Los resultados demostraron que la presencia de aterosclerosis en ambos territorios arteriales confiere más riesgo que un único territorio, en todas las categorías de riesgo, con un gradiente de riesgo entre aumento de SCC y aumento de carga aterosclerótica carotídea que permaneció independiente de los factores de riesgo y entre ambas técnicas de imagen, lo cual añade el impacto incremental de la aterosclerosis sistémica en el riesgo cardiovascular a corto plazo.

Otras investigaciones, como el PESA antes mencionado además de evaluar la utilización de técnicas imagenológicas modernas estudiará en poblaciones de mediana edad, la asociación entre parámetros clínicos y la presencia de diferentes características genéticas, epigenéticas, metabolómicas y proteómicas, factores medioambientales y hábitos de salud, como dieta, actividad física y sedentarismo, y biorritmos<sup>36</sup>.

Los resultados de las investigaciones antes mencionadas sin duda ayudarán a establecer de manera más precisa la utilidad clínica de la estratificación del riesgo cardiovascular mediante la evaluación no invasiva de la carga aterosclerótica individual.



## Referencias bibliográficas

1. Rizo Rivera GO, Ramírez Gómez JI, Gómez Jarcia YC. Enfoque actual sobre la fisiopatología del síndrome coronario agudo. Rev Cub de Med. 2009; 48(3): 71- 87.
2. Organización Mundial de la salud. Enfermedades cardiovasculares. [Página en la internet] 2009. [citado 2010 Enero 03]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/index.html>.
3. Ford ES, Greenlund KJ, Hong Y. Ideal cardiovascular health and mortality from all causes and diseases of the circulatory system among adults in the United States. Circulation. 2012; 125 (8):987-95.
4. Gutiérrez A. La aterosclerosis como desencadenante de la patología cardiovascular. Rev Facultad de Ciencias de la Salud. 2010; 7: 5-7.
5. Fernández-Britto JE. La lesión aterosclerótica: Estado del arte a las puertas del siglo XXI. Rev Cubana Invest Biomed 1998; 17(2):112-27.
6. Pedro Patrìtti J, Deferrari A, Patrìtti Isasi JJ. Diagnóstico no invasivo de la aterosclerosis subclínica. Riesgo cardiovascular. Arch. Med Int. 2009; 31(1):1-10
7. Bozzo RA, Rey R, Manente D, Rostan M, Vitagliano L, Villami A. Valor de la aterosclerosis subclínica en la determinación del riesgo cardiovascular. Rev Argent Cardiol 2016; 84:215-221.
8. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. J Am Coll Cardiol 2010; 55:16007.
9. Prati P, Tosetto A, Vanuzzo D, Bader G, Casaroli M, Canciani L et al. Carotid intima media thickness and plaques can predict the occurrence of ischemic cerebrovascular events. Stroke 2008; 39:24706.
10. Oliveira Garcia MM, Galeffi Rodrigues M, Dos Reis Neto JA, Claudio Correia L. Influencia de la Aterosclerosis Subclínica en la función diastólica en Individuos sin enfermedad Cardiovascular Arq Bras Cardiol 2010; 95(4): 473-479.
11. Aboyans V, Criqui M, Abraham P, Allison M, Creager M, Diehm C. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index. A Scientific Statement from the American Heart Association. Circulation. 2012; 126:2890-2909.
12. Doobay A, Anand S. Sensitivity and specificity of the ankle brachial index to predict future cardiovascular outcomes: A systematic review. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005; 25; 1463-1469.
13. Smith SC, Jackson R, Pearson TA, Fuster V, Yusuf S, Faergeman O et al. Principles for national and regional guidelines on cardiovascular disease prevention: a scientific statement from the World Heart and Stroke Forum. Circulation. 2004; 109:3112-3121.
14. McDermott MM, Liu K, Criqui MH, Ruth K, Goff D, Saad MF et al. Ankle-brachial index and subclinical cardiac and carotid disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. Am J Epidemiol. 2005; 162(1):33-41.
15. Papamichael CM, Lekakis JP, Stamatelopoulos KS, et al. Ankle-brachial index as a predictor of the extent of coronary atherosclerosis and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. Am J Cardiol. 2000; 86(6):615-8.
16. Kajikawa M, Maruhashi T, Iwamoto Y, et al. Borderline Ankle-Brachial Index Value of 0.91-0.99 Is Associated With Endothelial Dysfunction. Circ J. 2014; 78(7):1740-5.
17. Tanaka S, Kaneko H, Kano H, Matsuno S, Suzuki S, Takai H et al. The predictive value of the borderline ankle-brachial index for long-term clinical outcomes: An observational cohort study. Atherosclerosis. 2016; 250:69-76.
18. Fowkes FGR, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle brachial index

- p>combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. JAMA. 2008; 300:197208.
- 19.Collins TC, Slovic DP, Newton R Jr, Johnson WD, Larrivee S, Patterson J et al. Ideal cardiovascular health and peripheral artery disease in African Americans: Results from the Jackson Heart Study. Prev Med Rep. 2017; 7: 20–5.
  - 20.Arrebola-Moreno AL, Lacaustra M, Kaski LC. Evaluación no invasiva de la función endotelial en la práctica clínica. Rev Esp Cardiol. 2012; 65(1):80-90.
  - 21.Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow mediated vasodilatation of the brachial artery: a report of the international Brachial Artery Reactivity Task Force. J Am Coll Cardiol.2002; 39:257-265.
  - 22.Castellano Vazquez JM. De las escalas de riesgo poblacional a la cuantificación de la aterosclerosis subclínica: hacia un nuevo paradigma en la predicción cardiovascular. Rev Esp Cardiol. 2017; 70(7):532–534.
  - 23.Touboul P, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. Cerebrovasc Dis 2007; 23(1):75-80.
  - 24.Naqvi TZ, Lee M-S. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. JACC Cardiovasc Imaging.2014; 7:1025-1038.
  - 25.Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation. 1998;97(18):1837–47.38
  - 26.Hobbs FD. Cardiovascular disease: different strategies for primary and secondary prevention? Heart. 2004; 90(10):1217–23.
  - 27.Force USPST, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2016; 316(19): 1997–2007.
  - 28.Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014; 63: 2935–2959.
  - 29.Task FM, Piepoli MF, Hoes AW, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Atherosclerosis. 2016; 252:207.
  - 30.Peters SA, Den Ruijter HM, Bots ML, et al. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. Heart. 2012; 98:177–184.
  - 31.Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. Atherosclerosis 2012; 220:128–33.
  - 32.Budoff MJ, Gul KM. Expert review on coronary calcium. Vasc Health Risk Manag.2008; 4:315-324.
  - 33.Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. J Am Coll Cardiol. 1990; 15:827-832.



34. Detrano R, Hsiai T, Wang S, Puentes G, Fallavollita J, Shields P, et al. Prognostic value of coronary calcification and angiographic stenoses in patients undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 27:285-290.
35. Pasterkamp G, Schoneveld AH, Hillen B, Banga JD, Haudenschild CC, Borst C et al. Is plaque formation in the common carotid artery representative for plaque formation and luminal stenosis in other atherosclerotic peripheral arteries? A post mortem study. *Atherosclerosis* 1998; 137:205–10.
36. Fernández-Ortiz A, Jiménez-Borreguero LJ, Peñalvo JL, Ordovás JM, Mocoroa A, Fernández-Friera L et al. The Progression and Early Detection of Subclinical Atherosclerosis (PESA) study: rationale and design. *Am Heart J*. 2013; 166:990–998.
37. Laclaustra M, Casasnovas J A, Fernández-Ortiz A, Fuster V, León-Latre M, Jiménez-Borreguero LJ et al. Femoral and Carotid Subclinical Atherosclerosis Association with Risk Factors and Coronary Calcium. *JACC*. 2016;67 (11) :1 2 6 3 – 7 4
38. Moon SH, Cho YS, Noh TS, Choi JY, Kim BT, Lee KH. Carotid FDG uptake improves prediction of future cardiovascular events in asymptomatic individuals. *J Am Coll Cardiol Img* 2015; 8:949–56.
39. Figueroa AL, Abdelbaky A, Truong QA, Corsini E, MacNabb MH, Lavender ZR et al. Measurement of arterial activity on routine FDG PET/CT images improves prediction of risk of future CV events. *J Am Coll Cardiol Img* 2013; 6:1250–9.
40. Rominger A, Saam T, Wolpers S, Cyran CC, Schmidt M, Foerster S et al. 18F-FDG PET/CT identifies patients at risk for future vascular events in an otherwise asymptomatic cohort with neoplastic disease. *J Nucl Med* 2009; 50:1611–20.
41. Yun M, Yeh D, Araujo LI, Jang S, Newberg A, Alavi A. F-18 FDG uptake in the large arteries: a new observation. *Clin Nucl Med* 2001; 26:314–9.
42. Fayad ZA, Fuster V. Clinical imaging of the high-risk or vulnerable atherosclerotic plaque. *Circ Res*. 2001; 89:305316.
43. Fayad ZA, Fuster V, Nikolaou K, Becker C. Computed tomography and magnetic resonance imaging for non-invasive coronary angiography and plaque imaging: current and potential future concepts. *Circulation*. 2002; 106: 2026-2034.
44. Yuan C, Mitsumori LM, Ferguson MS, Polissar NL, Echelard D, Ortiz G, et al. In vivo accuracy of multispectral magnetic resonance imaging for identifying lipid-rich necrotic cores and intraplaque haemorrhage in advanced human carotid plaques. *Circulation*. 2001; 104:2051-2056.
45. Fuster V, Fayad ZA, Moreno PR, Poon M, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: Part II: approaches by noninvasive computed tomographic/ magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1209-1218
46. Von Schulthess GK, Kuhn FP, Kaufmann P, Veit-Haibach P. Clinical positron emission tomography/magnetic resonance imaging applications. *Semin Nucl Med* 2013; 43:3–10.
47. Ripa RS, Knudsen A, Hag AM, Lebech AM, Loft A, Keller SH, et al. Feasibility of simultaneous PET/MR of the carotid artery: first clinical experience and comparison to PET/CT. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 3:361–71.
48. Hyafil F1, Schindler A, Sepp D, Obenhuber T, Bayer-Karpinska A, Boeckh-Behrens T et al. High-risk plaque features can be detected in non-stenotic carotid plaques of patients with ischaemic stroke classified as cryptogenic using combined F-FDG PET/MR imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43:270–9.
49. Bini J, Robson PM, Calcagno C, Eldib M, Fayad ZA. Quantitative carotid PET/MR imaging: clinical evaluation of MR-Attenuation correction versus CT-Attenuation correction in (18) F-FDGPET/MR

emission data and comparison to PET/CT. Am J Nucl Med Mol Imaging 2015; 5:293–304.

50.Lawes CMM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001.Lancet. 2008;371:1513-1518

51.Karim R, Hodis HN, Detrano R, Liu C, Liu C, Mack WJ. Relation of Framingham risk score to subclinical atherosclerosis evaluated across three arterial sites. Am J Cardiol. 2008; 102:825-83.

52.Urbina EM, Kieltyka L, Tsai J, Srinivasan SR, Berenson GS. Impact of multiple cardiovascular risk factors on brachial artery distensibility in young adults: the Bogalusa Heart Study. Am J Hypertens. 2005; 18:767-771.

53.Mattace-Raso FUS, van der Cammen TJM, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MADH, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. Circulation. 2006; 113:657-663.

54.Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. Circulation. 2001; 103:987-992.

55.Sillesen H, Muntendam P, Adourian A, Entekin R, Garcia M et al. Carotid plaque burden as a measure of subclinical atherosclerosis: comparison with other tests for subclinical arterial disease in the High Risk Plaque BioImage study. JACC Cardiovasc Imaging.2012; 5:681–689.

56.Baber U, Mehran R, Sartori S, Schoos MM, Sillesen H, Muntendam P et al. Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: the BioImage study.JAmCollCardiol.2015; 65:1065–107

**Recibido:** 02-06-2019

**Aceptado:** 14-11-2019



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).